Ueber die Wirkung einiger Bittermittel auf die motorischen Nervenendigungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin,

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Immo Wymer,
Med.-Prakt. aus München.

München 1914.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Prof. v. Tappeiner.

Bittermittel waren schon in den ältesten Zeiten bekannt und als Medikamente verwendet. So lässt Homer[1]) den Patroklos auf eine Pfeilwunde eine bittere Wurzel streuen zur Schmerz- und Blutstillung. Nach Berendes Angabe machten die Amara im Arzneischatz des Hippokrates zirka den zehnten Teil aller Mittel aus. Theophrast, Discorides, Galen, ja alle Schriftsteller, die über Therapie berichten, erwähnen und rühmen ihre günstige Wirkung. Im Altertum wurden sie äusserlich gegen Geschwüre, Entzündungen, Hautkrankheiten und zur Wundheilung verwendet. Innerlich verwendete man sie hauptsächlich bei Erkrankungen des Unterleibes, wie bei Verdauungs- und Menstruationsstörungen, bei Krebs und bei Vergiftungen, ferner als Diuretica, zur Beschleunigung der Geburt etc. Absinth war geradezu das Symbol für die Erhaltung der Gesundheit. Plinius berichtet, dass dem Sieger bei den latinischen Festen Absinth gereicht wurde, in der Idee, dass die beste Belohnung für den Sieger die Gesundheit sei.

Auch im Mittelalter waren die Bittermittel geschätzte Heilmittel.

Heute ist ihr Anwendungsgebiet allerdings sehr beschränkt und erstreckt sich im wesentlichen nur mehr auf Beeinflussung des Verdauungstraktus. Zahlreiche experimentelle Studien der letzten Jahrzehnte befassten sich mit der Wirkung der Bittermittel auf Sekretion, Resorption und Motilität dieses Traktus.

Experimentell sichergestellt ist die Vermehrung der Speichel- und Magensaftsekretion. Wie die Wirkung zustande kommt, darüber bestehen Meinungsverschiedenheiten.

Die einen wollen sie nur als einen Reflex von der Mundhöhle aus auffassen und führen hiefür vor allem den Umstand ins Feld, dass, wenn die Wirkung eine gemeinsame Eigenschaft der Bittermittel ist, sie nur von dem ihnen gemeinsamen bitteren Ge-

[1]) Ilias XI, 844—848.

schmack herrühren könne. Diese Ansicht vertreten Borissow,[1]) Bonani,[2]) Straschesco[3]) und Tschagowetz.[4])

Es ist jedoch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass den in ihrer Konstitution noch vielfach unbekannten Bitterstoffen eine gewisse Atomgruppierung eigentümlich ist, die es mit sich bringt, dass ausser dem bitteren Geschmack auch noch gemeinsame biologische Wirkungen, unabhängig von letzterem, ihnen eigentümlich sind.

Dafür spricht einmal ihre Wirkung auf die Zahl der zirkulierenden Leucocyten. Pohl[5]) fand, dass diese bei Darreichung per os eine Leucocytose im zirkulierenden Blut hervorrufen. Vermutlich geht die Zufuhr der Leucocyten vom Darmlumen aus und ist die Ursprungsstätte der die Vermehrung bewirkenden Zellen in der Darmwandung zu suchen; denn subkutan wie intravenös erregen sie keine Leucocytose. Allerdings ist diese Wirkung den bitteren Stoffen nicht allein eigentümlich, sondern kann auch durch andere Stoffe, wie den intensiven Riechstoffen der Früchte und Gewürze und einigen Alkaloiden, hervorgerufen werden.

Neben der Vermehrung der Leucocyten fand Ramm[6]) auch eine solche der roten Blutkörperchen.

Eine weitere gemeinsame Eigenschaft scheint die Steigerung von Sekretion und Resorption im Dünndarm zu sein. Diese Wirkung tritt allerdings nicht sogleich bei Einführung dieser Stoffe auf, sondern erst nach zirka einer Stunde, hält aber dann bis zu vier Tagen an und ist als Nachwirkung zu bezeichnen. A. Jodl-

---

[1]) Borissow, Über die Bedeutung der Bitterstoffe für die Verdauung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 51, 363 (1904).

[2]) Bonani, Einfluss der Bittermittel auf die Magensekretion. Archivio di farmakologia sperimentale e scienze affini 4, 453 (1905).

[3]) N. D. Straschesco, Wirkung der Bittermittel auf die Sekretion der Magendrüsen. Russkij Wratsch 1905, Nr. XII, 422.

[4]) W. Tschagowetz, Zur Frage über die physiologischen Wirkungen der Bittermittel. Arbeiten der Ges. russischer Ärzte in St. Petersburg 1906.

[5]) Pohl, Über den Einfluss von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 25, 21 (1889).

[6]) Ramm, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat 1890.

bauer[1]) hat an Thiry Vella'schen Darmfisteln an Hunden diese Wirkung experimentell festgestellt.

Ganz ähnlich scheint sich auch die Magenschleimhaut zu verhalten. Bereits vor den Versuchen A. Jodlbauers an der Dünndarmschlinge hat Reichmann[2]) gefunden, dass erst dann, wenn das per os gereichte Bittermittel aus dem Magen verschwunden ist, der sekretorische Apparat zu einer gesteigerten Tätigkeit angeregt wird.

Ausser Sekretion und Resorption dürfte auch die Annahme einer gesteigerten Peristaltik gerechtfertigt sein. Hiefür sprechen Versuche von Ramm,[3]) der nach intravenöser Injektion von Cetrarsäure als Natronsalz gesteigerte Magenkontraktionen wahrnahm, ferner Versuche von Batelli,[4]) der ebenfalls durch Infuse von Quassia amara und Gentiana Steigerung der Magenkontraktionen beobachtete. Auch die Versuche Heubners und Rieders[5]) scheinen für erhöhte Peristaltik des Magens zu sprechen.

Je mehr solche den Amara gemeinsame biologische Wirkungen aufgeführt werden, um so besser lässt sich die Vermutung stützen, dass den Amara, unabhängig von ihrem bitteren Geschmack, eine gemeinsame Stellung in der Arzneimittellehre zukommt.

In dieser Richtung fand A. Jodlbauer bei Versuchen mit Fröschen, dass eine Reihe der Bittermittel die Endigungen der motorischen Nerven lähmt. Diesen Befund sicher zu stellen und insbesondere die hiefür nötigen Dosen festzustellen, ferner ob auch bei Warmblütlern sich eine solche Wirkung ergibt, unternahm ich es, ausführliche Versuche in dieser Richtung anzustellen.

[1]) A. Jodlbauer, Die Wirkung der Bittermittel im Dünndarm. Archiv. internat. de Pharmakodyn. et de Thér. X (201) 1902 und Habilitationsschrift (München 1901).

[2]) M. Reichmann, Einfluss der Bittermittel auf die Tätigkeit des gesunden und des kranken Magens. Gaz. lekarska 1887.

[3]) Ramm, l. c.

[4]) F. Batelli, Influence des médicaments sur les mouvements de l'estomac. Dissert. 1896, Genève.

[5]) W. Heubner und K. Rieder, Über die Wirkung der Bitterstoffe auf die Resorption. Therap. Monatshefte XXIII, 310 (1909).

Verwendete Bittermittel.

Ihre allgemeinen Wirkungen und toxischen Dosen.

Von den vielen Bittermitteln beschränkte ich mich auf Versuche mit Quassin, Absinthin und Condurangin.

Quassin $C_{10}H_{22}O_3$ ist ein kristallisierbarer Bitterstoff, der aus dem Quassiaholz gewonnen wird. Dieses stammt von Bäumen, die auf den Antillen einheimisch sind und zwar von Quassia amara und Picraena excelsa.

Verwendet wurde Quassinum purissimum crystallisatum von E. Merk, Darmstadt.

Quassin ist in Wasser, ebenso wie in Ringerlösung sehr schwer löslich. Es muss längere Zeit gekocht werden, um eine Lösung 0,1 zu 200 herstellen zu können. Will man zur Lösung Ringerlösung verwenden, so ist es notwendig, den einen Bestandteil, nämlich das Natrium bicarbonicum, während des Kochens wegzulassen und erst nach dem Erkalten zuzusetzen.

Ein besseres Lösungsmittel ist Alkohol. Es gelingt mit Alkohol Lösungen von 0,5 zu 10 herzustellen, mit denen ich Versuche anstellte. Allerdings ist die Lösung nicht lange haltbar und es fällt nach einigem Stehen bei Zimmertemperatur Substanz aus.

Bei Fröschen besteht die allgemeine Wirkung bei hohen (toxischen) Dosen nach A. Jodlbauer in Aussetzen der willkürlichen und reflektorischen Bewegungen, während das Herz weiterschlägt.

Die Dosis, welche Frösche eben noch tötet resp. zum Herzstillstand führt, ist 0,06 g gelöst in 0,3 Alkohol.

Präpariert man bei Fröschen, die eine hohe, aber noch nicht tödliche Dosis Quassin injiziert erhielten, den N. ischiadicus frei und reizt ihn mit dem Du Bois-Raymond'schen Schlittenapparat, so erzielt man selbst bei Rollenabstand 1 keinen Tetanus mehr, während der Muskel normal erregbar ist.

Absinthin $C_{16}H_{20}O_4$ ist ein kristallisierbarer Bitterstoff, der in der bei uns einheimischen Composite Artemisia Absinthium, Wermut enthalten ist.

Verwendet wurde Absinthin. crystall. von E. Merk, Darmstadt.

Das Absinthin ist schwer löslich in Wasser, infolgedessen konnten nur alkoholische Lösungen Verwendung finden, was insofern angängig war, als von 96% Alkohol 0,2 ccm in den Rücken-

lymphsack injiziert werden konnten, ohne dass ausser der Trägheit in den willkürlichen Bewegungen etwas zu beobachten gewesen wäre. Allerdings hörten bei höheren Dosen, 0,4—0,5 ccm Alkohol, die willkürlichen wie reflektorischen Bewegungen für einige Stunden auf, nach 3—4 Stunden waren aber die Tiere wieder erholt.

0,3 g Absinthin konnten in 1 ccm 96%igen Alkohol noch vollkommen gelöst werden.

Bei Injektionen von alkoholischen Absinthinlösungen, d. h. von allen alkoholischen Lösungen musste immer der Umstand im Auge behalten werden, dass das Lösungsmittel rascher resorbiert wird als Absinthin, welches dann an der Injektionsstelle liegen bleibt und nur langsam aufgesaugt wird.

Die Wirkung des Absinthin besteht nach A. Jodlbauer in zentraler Lähmung von Grosshirn, Rückenmark und Medulla oblongata. Daneben besteht eine Erregbarkeitsherabsetzung der motorischen Nervenenden.

Condurangin ist ein Glykosid, das in einem Kletterstrauch der Anden, Gonolobus Condurango, enthalten ist.

Das Condurangin ist verhältnismässig leicht löslich in kaltem Wasser. Dieser Körper hat die merkwürdige Eigentümlichkeit, dass seine kalt bereitete Lösung beim Erwärmen sich trübt und Substanz ausfällt. Es konnten bis zu 0,35 g Condurangin in 3,5 ccm Wasser vollkommen gelöst werden, somit eine 10%ige Lösung hergestellt werden.

Es wirkt besonders auf das zentrale Nervensystem und zwar zuerst erregend, dann lähmend (Kobert). Nach Jukna[1]) ist die letale Dosis 0,07 g pro Kilo Körpergewicht bei subkutaner Darreichung. Erst 3—4 Tage nach Einbringung des Giftes in den dorsalen Lymphsack setzen die Vergiftungssymptome ein. Nach einem Stadium motorischer Unruhe und Reflexübererregbarkeit zeigen die Tiere Steifigkeit, die sich besonders an den hinteren Extremitäten äussert, welche nach jedem Sprunge gestreckt bleiben. Später folgt ein Stadium von Zuckungen und Streckkrämpfen. Die Atmung erlischt, ebenso die willkürlichen und reflektorischen Bewegungen, während das Herz noch schlägt.

---

[1]) Jukna, Über Condurangin. Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat 1890, IV, 81—159.

Eigene Versuche.

I. Quassin.

A. Versuche an Fröschen.

Es wurden Fröschen in den dorsalen Lymphsack verschiedene Mengen von Quassin in Form von alkoholischen Quassinlösungen resp. von Gemengen alkoholischer Quassinlösungen und Wasser bezw. Ringerlösung injiziert und das Verhalten der Frösche nach verschiedenen Zeiten beobachtet.

Im wesentlichen zeigten sich bei Dosen von 0,005 g bis zu 0,06 g Quassin Wirkungen, darin bestehend, dass nach ca. 20 Minuten — bei niederen Dosen etwas langsamer — die willkürlichen Bewegungen aufhörten, so dass die Frösche Rückenlage ertrugen. Auch die reflektorischen Bewegungen waren kurze Zeit darauf nicht mehr auszulösen, die Atmung war verlangsamt, flach und selten. Bei grösseren Dosen ca. von 0,02 g Quassin ab stand die Atmung nach ca. 12 Stunden vollkommen still, während das Herz noch weiter schlug. Erst Dosen über 0,06 g Quassin bedingten schliesslich Herzstillstand. Bei Fröschen, die unter dieser tödlichen Dosis Quassin bekamen, trat nach 12 bis 24 Stunden nach Eintritt der Wirkung je nach der Grösse der Dosen immerhin aber langsam vollkommene Erholung ein.

Da bei diesen Versuchen stets Alkohol verwendet wurde, so wurden auch Kontrollversuche mit entsprechenden Dosen Alkohol ohne Quassin gemacht.

Dosen bis 0,4 ccm eines Gemenges von einem Teil Alkohol und zwei Teilen Ringerlösung führten nach einer halben Stunde zu geringer Einschränkung der willkürlichen und reflektorischen Bewegungen. Erst 0,4 ccm 96% Alkohols hoben die willkürlichen sowie die reflektorischen Bewegungen auf. Nach 2 bis 3 Stunden hört die Atmung auf. Sie setzt nach einigen Stunden aber wieder ein und sehr bald macht der Frosch den Eindruck vollkommener Erholung.

Im folgenden sollen die Wirkungen besonders kleinerer Mengen von Quassin auf die motorischen Nervenendigungen und Muskeln klargelegt werden vor allem durch Ermüdungskurven des Muskels, die durch seine Reizung vom Nerven aus oder durch direkte Reizung graphisch dargestellt wurden.

Versuchsanordnung: Die Frösche wurden nach verschiedenen Zeiten der Injektion dekapitiert und der n. ischiadicus in Zusammenhang mit dem Gastrocnemius sorgfältig herauspräpariert. Der Muskel wurde vom Nerv aus alle ein bezw. zwei Sekunden gereizt und die Zuckungen graphisch registriert. Die Anordnung war während aller Versuche im wesentlichen die gleiche. Wo nicht besonders vermerkt, war die Muskelbelastung 20 g. Der Zeigerhebelarm, dessen Spitze die rotierende Schreibtrommel berührte, war 11,5 cm, der Hebelarm, an dessen Ende der Muskel angriff und das Gewicht hing 2,8 cm lang. Zur Erzeugung der Induktionsschläge wurde der Du-Bois-Raymondsche Schlittenapparat benützt. Die Versuche wurden meist bei Rollenabstand von 30 cm vorgenommen. Als Elektrizitätsquelle diente ein Akkumulator.

Da Alkohol als Lösungsmittel verwendet war, wurden Kontrollpräparate von Fröschen, die nur Alkohol in gleichen Mengen, wie sie bei den Quassinversuchen benützt wurden, erhielten, herangezogen.

Ermüdung durch Einzelreize.

Injektion von 0,007 g Quassin (0,1 ccm eines Gemisches von einem Teil einer 5%igen alkoholischen Quassinlösung und zwei Teilen Ringerlösung): Der Frosch verträgt nach ca. einer Stunde vorübergehend Rückenlage. Die reflektorischen Bewegungen erfolgen nur langsam oder überhaupt nicht. Die Atmung ist verlangsamt, das Herz schlägt noch.

Dekapitation nach einer Stunde: Gereizt wurde vom Nerven aus nach je einer Sekunde.

Bereits bei diesen sehr kleinen Dosen sieht man eine Wirkung auf das Nervenmuskelpräparat. Die Höhe der anfänglichen Ausschläge sinkt rascher ab als an Normalkurven. So trat am Quassinpräparat eine Abnahme der Ausschlagshöhen um 50% nach 130 Zuckungen ein, beim Normalpräparat erst nach 195 Zuckungen.

Lässt man nach Injektion von so kleinen Mengen die Tiere 12 Stunden am Leben und lässt dann die Ermüdungskurven aufschreiben, so ist eine Wirkung am Nervmuskelpräparat kaum mehr wahrzunehmen.

Injektion von 0,005 Quassin (0,3 ccm eines Gemenges von einem Teil einer 5%igen alkoholischen Quassinlösung und zwei Teilen Ringerlösung). Der Frosch verträgt bereits nach 20 Minuten

Rückenlage; die reflektorischen Bewegungen und die Atmung ist verlangsamt, das Herz schlägt.

Dekapitation nach einer halben Stunde: Die Wirkung am Nervmuskelpräparat ist hier bereits sehr ausgesprochen. (Tab. I Fig. 3.) Die Ermüdung setzt rasch ein. Nach 130 Reizungen beträgt die Abnahme der Ausschlagshöhen im Kontrollpräparat 16%, im Quassinpräparat bereits 50%. Die Kurvenlänge beträgt ca. nur mehr die Hälfte der Normalkurven (Tab. I. Fig. 1).

Injektion der gleichen Menge, jedoch Dekapitation nach 24 Stunden: Der Frosch verhält sich nach 24 Stunden im wesentlichen ebenso wie 20 Minuten nach der Injektion, nur ist die Reflexerregbarkeit vollkommen erloschen, die Atmung nicht mehr im Gange. Dagegen ist am Herzen nichts Besonderes zu beobachten.

Am Nervmuskelpräparat sieht man, dass sich die Wirkung, die bereits nach einer halben Stunde zu sehen war (Fig. 3) sich noch weiter vertieft hat. Jedenfalls tritt der Abfall der Kurvenhöhe noch rascher ein (Tab. I. Fig. 5).

Injektion von 0,0066 Quassin (0,4 ccm eines Gemisches von einem Teil einer 5%igen alkoholischen Quassinlösung zu zwei Teilen Ringerlösung): Der Frosch verhält sich nach einer halben Stunde ähnlich wie bei Injektion mit 0,005 Quassin, nur sind hier die Wirkungen noch deutlicher ausgesprochen. Die Atmung steht still, das Herz aber schlägt weiter.

Dekapitation nach einer halben Stunde: Am Nervmuskelpräparat fallen bereits die ersten Zuckungen äusserst niedrig aus und nach ca. 100 Reizungen erfolgt keine Zuckung mehr (Tab. I. Fig. 4).

Injektion der gleichen Menge Quassin, jedoch Tötung erst 24 Stunden nach der Injektion: Die allgemeinen Wirkungen sind noch deutlicher ausgesprochen. Der Frosch liegt wie tot da, aber das Herz schlägt.

Vom Nerv aus sind am Nervmuskelpräparat beim üblichen Rollenabstand 30 cm nur mehr äusserst schwache Zuckungen zu erhalten und die Ermüdung setzt schon nach einigen wenigen Zuckungen ein. (Tab. I Fig. 6.) Nach ca. 40 Sekunden zeigt der Hebel keinen Ausschlag mehr.

Bei Verwendung höherer Ströme (Rollenabstand 10 cm) ist eine Kurve erhältlich wie sie in Tab. I Fig. 7 abgebildet ist.

Tabelle I.

Ermüdungskurven bei Einzelreizungen.

Fig. 1.

Fig. 2.

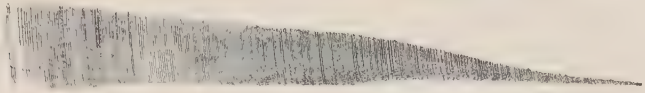


Fig. 3.

Fig. 4.

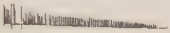


Fig. 5.

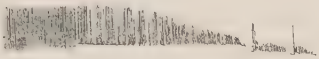
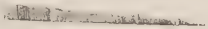


Fig. 6.

Fig. 7.



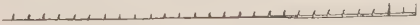


Fig. 1. Ermüdungskurve eines nicht injizierten Frosches bei Reizung je 1 Sekunde mit 30 cm Rollenabstand des Du Bois-Raymond'schen Schlittenapparates bei Belastung des Muskels mit 20 g. Zeitschreibung alle 10 Sekunden.
Fig. 2. Dasselbe nach Injektion von 0,4 ccm von 33 % Alkohol ½ Stunde vorher.
Fig. 3. Dasselbe nach Injektion von 0,005 g Quassin ½ Stunde vorher.
Fig. 4. Dasselbe nach Injektion von 0,006 g Quassin ½ Stunde vorher.
Fig. 5. Dasselbe nach Injektion von 0,005 g Quassin 24 Stunden vorher.
Fig. 6. Dasselbe nach Injektion von 0,006 g Quassin 24 Stunden vorher.
Fig. 7. Dasselbe nach Injektion von 0,006 g Quassin 24 Stunden vorher, aber Rollenabstand 10 cm.

Eine grosse Zahl weiterer Versuche, die nicht ausführlich protokolliert seien, stimmten mit dem eben Geschilderten überein.

Ermüdung bei tetanischer Reizung.

Ähnlich wie bei den Ermüdungskurven mit Einzelreizung beobachtet man die Wirkung des Quassins auch an der Tetanuskurve.

Versuchsanordnung: Im wesentlichen wie oben. Die Herstellung des Nervmuskelpräparates geschah wie bisher. Die Reizung erfolgte vom Nerv aus mit dem Du-Bois-Raymond'schen Schlitten-

apparat bei Rollenabstand 30 cm und Unterbrechung mit dem Wagnerschen Hammer. Die Belastung des Präparates war 20 g.

Solche Tetanuskurven wurden aufgenommen nach Injektion von 0,0066 Quassin (0,4 ccm eines Gemisches von einem Teil einer 5%igen alkoholischen Quassinlösung und zwei Teilen Ringerlösung) 24 Stunden vorher.

Die erhaltene Kurve (Tab. II, Fig. 3 [S. 13]) hat das Aussehen, wie es ein normales Nervmuskelpräparat nach einer vorausgegangenen schweren Ermüdung zeigt.

Der Alkohol ist an der Wirkung kaum beteiligt wie Fig. 2 (Injektion von 0,4 ccm 33%igen Alkohols) zeigt und die sich von der Normalkurve (Tab. II Fig. 1) kaum unterscheidet.

Da bei allen vorhergehenden Versuchen Alkohol gleichzeitig mit Quassin injiziert wurde, musste der Einfluss des Alkohols in denselben Mengen, wie er zur Injektion kam, zur Kontrolle herangezogen werden. Das allgemeine Verhalten von Fröschen, die mit Alkohol injiziert sind, wurde bereits an früherer Stelle erwähnt. Am Nervmuskelpräparat und den damit erhaltenen Ermüdungs- und Tetanuskurven war weder nach 1 Stunde noch nach 12 und 24 Stunden irgend etwas von der Norm Abweichendes zu beobachten.

Analyse der Quassinwirkung.

Selbst bei Injektion von 0,0066 Quassin, die die Erregbarkeit des Muskels vom Nerv aus weitgehend herabgesetzt hatte, war der Muskel bei direkter Reizung wie normal und auch in dem Zeitpunkt, wo vom Nerv aus keine Reaktion mehr zu erreichen war, kontrahierte sich der Muskel bei direkter Reizung mit denselben Stromstärken wie normal.

Die Ursache der oben geschilderten Erscheinung kann also nur im Nerven oder in den Nervenendigungen gelegen sein.

Um über den ersten Punkt Aufschluss zu erhalten, wurde der Nerv des Nervmuskelpräparates in einer feuchten Kammer in eine Quassin-Ringerlösung 0,05 zu 100 während 2, 12 und 24 Stunden eingelegt und dann nach diesen Zeiten die Leitfähigkeit geprüft. Sie war gegenüber dem Nervmuskelpräparat, bei welchem der Nerv nur in Ringerlösung lag, unverändert und es erfolgten bei gleichen Rollenabständen gleichstarke Zuckungen.

Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass der Angriffspunkt des Quassins in den Nervenendigungen liegt.

Tabelle II.

Tetanuskurven (Reizung bei Rollenabstand 30 cm).

Fig. 1.

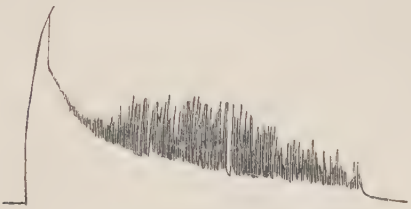


Fig. 2.

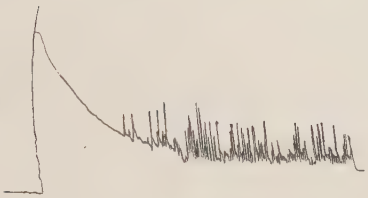


Fig. 3.

Zeitschreibung

Fig. 1. Tetanuskurve eines normalen Frosches.

Fig. 2. Tetanuskurve eines Frosches, der vor 24 Stunden 0,4 ccm eines Gemisches von 1 Teil Alkohol und 2 Teilen Ringerlösung injiziert erhielt.

Fig. 3. Tetanuskurve eines Frosches, der vor 24 Stunden 0,4 ccm eines Gemisches von 1 Teil 5% alkoholischer Quassinlösung und 2 Teilen Ringerlösung injiziert erhielt (also 0,0066 Quassin).

Zeitschreibung je eine Sekunde.

B. Versuche an Kaulquappen und Fischen.

Um zu sehen, ob sich die bei Fröschen erhaltenen Ergebnisse verallgemeinern lassen, wurden in erster Linie Versuche mit weiteren Kaltblütlern, mit Kaulquappen gemacht.

Kaulquappen, in Brunnenwasser gesetzt, in welchem Quassin aufgelöst war (0,1 Quassin wurden gelöst in 200 ccm gekochtem und filtriertem Brunnenwasser), zeigten selbst nach 24 Stunden keine Veränderung. Höhere Konzentrationen in Brunnenwasser waren nicht herstellbar. Es wurde daher zu alkoholischen Lösungen übergegangen. Wurden 100 ccm Brunnenwasser 2 ccm einer 5 %igen alkoholischen Quassinlösung zugesetzt, somit 0,1 g Quassin in 100 Lösung, so wurden die Kaulquappen nach zwei Stunden bewegungslos, was aber auf die Wirkung des Alkohols zu beziehen ist, da dasselbe Resultat bei den Kontrollversuchen mit gleichen Mengen Alkohol eintrat.

Analoge Versuche wurden bei Fischen (Bitterlingen) in Auflösungen von 0,1 Quassin in 200 Brunnenwasser gemacht. Nach zwölf Stunden waren die Fische in der Quassinlösung willkürlich und reflektorisch bewegungslos, die Atmung stand im Zusammenhang hiemit stille. In reines Brunnenwasser zurückversetzt, trat aber keine Erholung ein und es ist deshalb die Frage nicht zu entscheiden, ob bei diesen Tieren eine elektive Giftwirkung auf die Nervenendigungen wie bei den Fröschen vorliegt. Auch durch Änderung des Quassinzusatzes liess sich kein Stadium erreichen, in dem nach Eintritt des Erlöschens der willkürlichen und reflektorischen Bewegungen eine Restitution nach Verbringen der Tiere in reines Brunnenwasser eintrat.

C. Versuche an Warmblütlern.

Es wurden Kaninchen und Meerschweinchen Quassin subcutan und intravenös, ebenso durch die Magensonde einverleibt.

Subkutan bekam ein Meerschweinchen 1 ccm einer 5 %igen alkoholischen Quassinlösung an verschiedenen Hautstellen verteilt. Nach ganz kurzer Zeit verträgt es vorübergehend Rückenlage. Die Atmung wird schwer und langsam, die hinteren Extremitäten erscheinen paretisch, sie werden beim Gehen nachgeschleift. Nach ca. $^1/_2$ Stunde wird es lebhaft, taumelt aber hin und her. Nach ca. 2 Stunden zeigt das Tier wieder ein normales Verhalten. Selbst Injektionen von 2 ccm einer alkoholischen Quassinlösung ergaben keine Änderung im Wirkungsbild. Es dürfte sich hiebei ausschliesslich um Alkoholwirkung handeln.

Intravenös erhielt ein Kaninchen (1700 g schwer) 150 ccm einer wässrigen Quassinlösung 0,1 zu 200, die langsam ca. im Verlaufe einer Stunde einflossen (somit pro Kilo Körpergewicht 0,004 g

Quassin). Nur während des Einlaufens zeigte das Kaninchen eine geringe Reflexübererregbarkeit, Spasmen an den hinteren Extremitäten, die mit der grossen Flüssigkeitsmenge in Zusammenhang stehen können.

Bei intravenöser Injektion von grösseren Mengen alkoholischer Quassinlösungen liessen sich nur die Wirkungen des Alkohols wahrnehmen.

Mit der Magensonde wurde bei Kaninchen bis zu 0,25 Quassin pro Kilo Körpergewicht (gelöst in Alkohol) gegeben. Auch hier waren die Quassinwirkungen nicht zu beobachten. Letzteres kann sehr wohl damit zusammenhängen, dass nach Resorption des Lösungsmittels das Quassin grossenteils unresorbiert den Verdauungstraktus passiert.

Somit konnten die bei den Fröschen beobachteten Wirkungen auf die Nervenendigungen an Warmblütlern nicht festgestellt werden.

II. Absinthin.

Versuche an Fröschen.

Es wurden Fröschen verschiedene Mengen von Absinthin, gelöst in Alkohol, in den dorsalen Lymphsack injiziert und das Verhalten der Frösche nach verschiedenen Zeiten beobachtet.

Bei Injektion von 0,03 g Absinthin waren nach zwölf Stunden fast keine willkürlichen Bewegungen mehr wahrzunehmen, die Reflexerregbarkeit war herabgesetzt, dagegen war Atmung und Herztätigkeit unverändert.

Bei Injektion von 0,05 g Absinthin, gelöst in 0,2 ccm Alkohol, verträgt der Frosch nach einer Stunde vorübergehend Rückenlage, die Reflexerregbarkeit ist verlangsamt. Nach zwölf Stunden wird die Rückenlage dauernd vertragen, die Atmung ist stark verlangsamt, nach weiteren 2—3 Stunden hört sie auf, während das Herz noch weiterschlägt. Die willkürlichen Bewegungen sind äusserst selten, die Reflexe sind stark abgeschwächt.

Bei grösseren Dosen von Absinthin — es wurden Injektionen von 0,06 g (gelöst in 0,25 Alkohol), 0,075 g (gelöst in 0,3 Alkohol), 0,1 g (gelöst in 0,4 Alkohol) vorgenommen — traten die oben geschilderten Wirkungen viel rascher ein.

Mehrere dieser mit Absinthin injizierten Frösche wurden nach verschiedenen Zeiten, stets aber bei noch gut schlagendem Herzen, dekapitiert und der N. ischiadicus freipräpariert.

Prüfte man seine Erregbarkeit, so zeigte sich, dass besonders bei den grösseren Dosen die Muskelerregbarkeit vom Nerven aus in der Weise verändert war, dass auf die erste Reizung hin vom Nerv aus Muskelkontraktionen vorhanden waren, die sich von normalen Kontraktionen nicht unterschieden, dass hingegen bei weiteren Reizungen mit dem gleich starken Strom Kontraktionen nur mehr angedeutet waren. Erst nach einer Pause war bei demselben Präparat wieder Reaktion zu erhalten.

Durch die Beobachtung wurde der Gedanke nahegelegt, dass die mit Absinthin und Quassin (auch bei Quassin wurde diese Beobachtung gemacht) behandelten Frösche leichter ermüdbar seien. Ich unternahm es daher, ähnlich wie vom Quassin Ermüdungskurven durch Einzelreizungen wie auch Tetanuskurven nach Injektion der kleineren Dosen 0,03 resp. 0,05 und 0,06 graphisch aufzunehmen.

Ermüdung bei Einzelreizen.

Injektion von 0,05 g Absinthin, gelöst in 0.2 ccm Alkohol. Nach 12 Stunden hörten die willkürlichen Bewegungen auf, die Reflexerregbarkeit war herabgesetzt, die Atmung stark verlangsamt. Nach 24 Stunden sistierte die Atmung, dagegen schlug das Herz noch. In diesem Stadium wurde der Frosch dekapitiert und das Nervenmuskelpräparat angefertigt.

Die geschriebenen Kurven (Tab. III Fig. 1) zeigen, dass bei diesen Dosen die Ermüdung bedeutend rascher als beim nicht injizierten Frosch (Tab. I Fig. 1) einsetzt, so dass die Kurve viel kürzer und steiler verläuft. So beträgt die Abnahme der Zuckungsgrösse nach 180 Sekunden beim Absinthinpräparat 75%, beim normalen Frosch 25% (Tab. I Fig. 1).

Injektion von 0,0625 g Absinthin (gelöst in 0,25 ccm Alkohol): es tritt die allgemeine Wirkung, wie Hemmung der willkürlichen Bewegungen und Reflexerregbarkeit, Atemstillstand, noch viel rascher ein. Tötet man bei diesem Versuch den Frosch nach 24 Stunden und lässt vom Nerven aus die Ermüdungskurve schreiben (Tab. III Fig. 2), so ist auch an dieser die Wirkung noch mehr in die Augen springend.

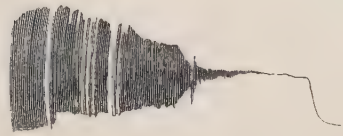
Die Kurve ist noch kleiner als die vorige. Nach der gleichen Zeit wie oben, also nach 180 Sekunden, sind keine Einzelkontraktionen mehr wahrzunehmen. Auffällig ist aber, dass nach diesen Mengen von Absinthin die Hebelausschläge anfangs grösser ausfallen als normal, ferner dass sie fast plötzlich auf ein Minimum abnehmen, wobei aber der Muskel nicht in den Ruhezustand übergeht, sondern in einem Kontraktionszustand, ähnlich einem schwachen Tetanus, verharrt, wie aus Tab. III Fig. 2 zu ersehen ist.

Tabelle III.

Ermüdungskurven mit Einzelreizungen.

Fig. 1.

Fig. 2.



Zeitschreibung.

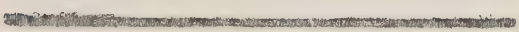


Fig. 1. Ermüdungskurven eines Frosches, der vor 24 Stunden 0,05 g Absinthin (gelöst in 0,2 Alkohol) erhielt. Rollenabstand 30 cm, Muskelbelastung 20 g, Unterbrechung je 1 Sekunde.

Fig. 2. Frosch erhielt vor 24 Stunden 0,0625 g Absinthin, gelöst in 0,25 ccm Alkohol. Sonst alles wie Fig. 1.

Zeitschreibung je 1 Sekunde.

Ermüdung bei tetanischer Reizung.

Entsprechend den obigen Angaben, zeigt sich selbst bei noch kleineren Dosen Absinthin, 0,03 g Absinthin, gelöst in 0,2 ccm Alkohol, bei tetanischer Reizung am N. ischiadicus eine Wirkung, darin bestehend, dass der Muskel rascher ermüdet und die Kurve steiler abfällt (Tab. IV Fig. 2) wie an Kontrollpräparaten (Tab. IV Fig. 1). Im Unterschied zu den übrigen Versuchen wurde hier mit Rollenabstand 10 cm gereizt.

Tabelle IV.

Tetanuskurven (Reizung bei Rollenabstand 10 cm).

Fig. 1.

Fig. 2.

Zeitschreibung.

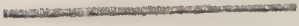


Fig. 1. Tetanuskurve eines normalen Frosches bei Rollenabstand 10 cm.
Fig. 2. Tetanuskurve eines Frosches, der vor 16 Stunden 0,03 g Absinthin erhielt, bei Rollenabstand 10 cm.

Dass der injizierte Alkohol die Wirkungen nicht in derselben Stärke hervorruft, sondern dieselben im wesentlichen dem Absinthin zukommen, wurde durch Kontrollversuche, wie auch schon beim Quassin erwähnt wurde (Tab. I Fig. 2), des öfteren erhärtet.

Es muss sich auch beim Absinthin um Wirkungen auf die Nervenendigungen handeln, da beim Eintauchen des Nerven in entsprechende konzentrierte Absinthin-Ringer-Lösungen nach verschiedenen Zeiten vom Nerv aus der Muskel eben so erregbar blieb wie bei Kontrollpräparaten, bei denen der Nerv nur in Ringerlösung tauchte.

Ferner sind selbst dann, wenn vom Nerv aus beim Nervenmuskelpräparat keine Muskelzuckungen mehr erfolgten, bei direkter Muskelreizung gute Kontraktionen zu erzielen.

III. Condurangin.

Versuche an Fröschen.

Die Injektion erfolgte in den dorsalen Lymphsack mit wässrigen Lösungen.

Bei Injektion von 0,005 Condurangin zeigen die Frösche in den ersten Stunden nach der Injektion fast keine Veränderung.

Nach ca. 12 Stunden tritt ein Stadium der motorischen Unruhe und Reflexübererregbarkeit ein. Selbst nach weiteren 12 Stunden ist dieselbe noch, wenn auch abgeschwächt, vorhanden.

Nach 3—4 Tagen ändert sich das Bild dahin, dass eine gewisse Steifigkeit an den hinteren Extremitäten auftritt, die sich auch darin kundgibt, dass der Frosch auf äussere Reize hin kaum mehr einen Sprung ausübt. Die Beine bleiben beim Versuch eines Sprunges gestreckt und steif und werden nur ganz langsam wieder an den Körper angezogen.

Bei Injektion von 0,02 g Condurangin trat die motorische Unruhe und Reflexübererregbarkeit schon in den ersten Stunden auf. Nach 24 Stunden ist dieselbe noch vorhanden, im übrigen aber zeigt der Frosch fast normales Verhalten, Atmung und Herzreaktion erscheinen unverändert.

3—4 Tage nach der Injektion erscheint der Frosch wie tot. Auf äussere Reize hin erfolgt keine Reaktion mehr, die Atmung steht stille, dagegen schlägt das Herz noch.

Bei Injektion von 0,05 Condurangin tritt nach vorhergehender Unruhe nach 1—2 Stunden ein Stadium der Lähmung ein. Auf äussere Reize erfolgt keine oder nur verspätete Reaktion und die Atmung ist stark verlangsamt. Allmählich hört die Atmung auf. Nach 24 Stunden tritt meist Herzstillstand ein.

Bei Injektion von 0,1 g Condurangin und noch grösseren Dosen trat das Stadium der Lähmung nach vorausgegangener motorischer Unruhe und Reflexübererregbarkeit noch früher ein.

Mehrere dieser mit Condurangin injizierten Frösche wurden nach verschiedenen Zeiten, stets aber bei noch gut schlagendem Herzen dekapitiert, der N. ischiadicus freipräpariert und vom Nerv aus die Ermüdungskurve graphisch dargestellt.

Ermüdung durch Einzelreize.

Injektion von 0,005 g Condurangin.

Dekapitation nach 12 Stunden.

Gereizt wurde vom Nerv aus alle 1 Sekunden. Die erhaltenen Kurven sind von normalen nicht zu unterscheiden, nur die Höhe der anfänglichen Hebelausschläge ist bei den Conduranginfröschen höher.

Wurde die Dekapitation nach 4 Tagen vorgenommen, also in einem Stadium, in welchem sich der Frosch in dem vorher geschilderten

Zustand ähnlich einer Lähmung und Steifigkeit befindet, so erhält man eine Kurve, die einer Normalkurve ähnlich ist, die aber nach anfänglichen grossen Hebelausschlägen relativ rascher wie an der Normalkurve abfällt. So betrug die Abnahme an der Condurangin-Kurve nach 250 Sekunden 78 %, an einer entsprechenden Normalkurve 52 %.

Injektion von 0,015 g Condurangin.
Dekapitation nach 24 Stunden.

Am Nervenmuskelpräparat zeigt sich eine Wirkung darin bestehend, dass die erhaltene Kurve nach anfänglich sehr hohen Hebelausschlägen ziemlich rasch abfällt, so dass stets eine sehr charakteristische Kurve entsteht (Tab. V Fig. 1). Der Abfall der Condurangin-Kurve betrug nach 200 Sekunden 75 % gegenüber 36 % an der normalen Kurve.

Injektion von 0,1 Condurangin.
Dekapitation nach 16 Stunden.

Der Abfall der Kurve erfolgt hier noch viel rascher, wodurch die Kurvenlänge sehr verkleinert ist. (Tab. V Fig. 2). Bereits nach 125 Sekunden erfolgen keine sichtbaren Hebelausschläge mehr.

Tabelle V.

Ermüdungskurven mit Einzelreizungen.

Fig. 1.

Fig. 2.

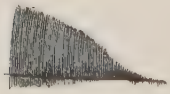


Fig. 3.

Zeitschreibung.

Fig. 1. Ermüdungskurve eines Frosches, der vor 24 Stunden 0,015 Condurangin erhielt. Reizung je 1 Sekunde, Rollenabstand 30 cm, Belastung des Muskels 20 g.
Fig 2. Frosch erhielt vor 16 Stunden 0,1 g Condurangin. Sonst alles wie bei 1.
Fig. 3. Frosch erhielt vor 3 Stunden 0,05 Condurangin, aber Rollenabstand 0.

Es sei am Schlusse noch erwähnt, dass eine gewisse individuelle Verschiedenheit der Frösche gegenüber Condurangin vorhanden zu sein scheint. So wurden einigemale selbst bei kleineren Dosen als 0,1 g Kurven erhalten, wie sie in Fig. 3 abgebildet sind, wobei erst bei Rollenabstand 0 der Muskel vom Nerv aus in Kontraktion zu versetzen war, die aber mit dem blossen Auge nicht zu beobachten war und sich nur durch die vergrössernde Wirkung des Hebels dokumentierte.

Es ist wie beim Quassin und Absinthin die Frage noch zu beantworten, worauf die Conduranginwirkung beruht.

Jukna[1]) hat nachgewiesen, dass motorische Nerven, in Conduranginlösung eingelegt, anfänglich eine Steigerung, später eine Hemmung ihrer Erregbarkeit zeigten. Legte er einen motorischen Froschnerven in Lösungen von 1% Condurangin, so wurde derselbe elektrisch erregbarer, während anfänglich Tetanus bei 23,5 Rollenabstand des Du Bois'schen Schlittens eintrat, erfolgte nach 35 Minuten Condurangineinwirkung derselbe bei 25,0 cm. Von dieser Zeit an nahm die Erregbarkeit wieder ab. Nach 3 Stunden 25 Minuten erfolgte er nur mehr bei Rollenabstand von 18,0 cm. 5%ige Lösungen machten in $2^1/_2$ Stunden den Nerven unerregbar.

Ferner hat Jukna auch das gleiche Verhalten am Muskel beobachtet. Legt man einen Muskel in 0,5%iges Condurangin, so nimmt seine Erregbarkeit anfänglich ebenfalls zu. Dieselbe Steigerung hält zirka eine Stunde an (anfängliche Erregbarkeit bei Rollenabstand 25 cm, nach einer Stunde bei Rollenabstand 27 cm). Später kommt es zu einer Herabsetzung (Erregbarkeit nach drei Stunden bei 20,0 cm). 5%ige Lösungen machen den Muskel nach $1^1/_2$ Stunden unerregbar.

Dass es sich aber im wesentlichen um eine Wirkung auf die Nervenendigungen handelt, scheint aus den mitgeteilten Kurven, die ähnlich den Kurven nach Curarewirkung sind, hervorzugehen. Vor allem möchte ich darauf hinweisen, dass, wenn vom Nerv aus nach einer Anzahl von Reizen keine Muskelzuckung erfolgte, bei direkter Muskelreizung solche noch gut auslösbar waren.

Eine andere Frage ist die, ob nicht etwa der bereits längere Zeit vor der Dekapitation eintretende Atemstillstand, somit die Er-

[1]) Jukna, Über Condurangin. Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Herausgegeben von Kobert. 1890. IV, 81—159.

stickung Ursache der beschriebenen Erscheinungen ist und somit dieselben nicht dem Condurangin zugeschrieben werden dürfen.

Gemäss dieser Fragestellung wurden Frösche teils in H-Atmosphäre, teils in CO_2-Atmosphäre gesetzt. In der ersteren trat der Atemstillstand nach 10—15 Minuten, in letzterer fast sofort ein.

Beim Versuche in der CO_2-Atmosphäre erfolgte die Dekapitation nach einer Stunde, bei dem in H-Atmosphäre nach fünf Stunden. Das Herz der Tiere schlug jedesmal noch.

Die mit diesen Tieren geschriebenen Ermüdungskurven unterschieden sich nicht wesentlich von Normalkurven, so dass die Ansicht auszusprechen ist, dass es sich um Wirkungen durch Erstickung bei den Conduranginkurven nicht handeln kann.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Quassin hat in Dosen, die weit unter den tödlichen liegen, eine lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen des Frosches.

Die Wirkung beginnt bereits bei Dosen von 0,005 g und äussert sich darin, dass die Frösche zirka eine Stunde nach der Injektion Rückenlage ertragen und die willkürlichen und reflektorischen Bewegungen nicht mehr oder nur mehr sehr abgeschwächt vorhanden sind.

Entsprechend diesem Verhalten dokumentiert sich die Quassinwirkung in einer schnelleren Ermüdbarkeit, die sich graphisch an Ermüdungskurven darstellen lässt. So verlaufen die mit einem Nerv-Muskelpräparat bei Einzelreizungen am Nerven geschriebenen Kurven (Ermüdungskurven) steiler als normal. Dasselbe Verhalten zeigen die bei tetonischer Reizung erhaltenen Kurven.

Bei kleineren Dosen klingt diese Wirkung des Quassins einige Zeit nach der Injektion wieder ab, so ist bei 0,005 g die Wirkung nach 12 Stunden abgeklungen.

Je höhere Dosen verwendet werden, um so rascher und so ausgesprochener tritt obige Wirkung ein und hält um so länger an.

Die tödliche, zum Herzstillstand führende Dosis liegt erst bei 0,06 g.

Ob die Wirkung bei andern Kaltblütlern (Fischen und Kaulquappen), ferner an Warmblütlern vorhanden ist, hat sich nicht bestimmen lassen. Den Versuchen steht die schwere Löslichkeit der Substanz im Wege.

2. Absinthin beeinflusst die motorischen Nervenendigungen ebenfalls lähmend.

Schon Dosen von 0,03 g heben die willkürlichen Bewegungen nach 12 Stunden fast ganz auf und schwächen die reflektorischen weitgehend ab.

Ermüdungskurven bei Einzelreizen wie bei tetanischen Reizen am Nerven ergeben ein ähnliches Bild wie bei Quassin.

Bei 0,05 g sind nach ca. 15 Stnnden die willkürlichen Bewegungen nur mehr äusserst selten, die Reflexe stark abgeschwächt. Es ist dies aber eine Dosis, die nach weiteren 5—10 Stunden zum Herzstillstand führt.

Sowohl bei Quassin wie Absinthin handelt es sich nicht um Alkoholwirkung, der im Lösungsmittel enthalten war.

3. Condurangin schliesst sich dem Absinthin an.

Bei kleinen Dosen 0,005 g folgt auf ein Stadium der motorischen Unruhe und Reflexübererregbarkeit ein Stadium der Ermüdung und Steifigkeit. Dosen von 0,02 g führen nach 3—4 Tagen zur Aufhebung reflektorischer und willkürlicher Bewegungen.

Die am Nerv-Muskelpräparat durch Einzelreizungen vom Nerv aus erhaltenen Kurven zeigen einmal die Eigentümlichkeit, dass die ersten Hebelausschläge höher sind als an der Normalkurve. Der Abfall der Kurve ist ein sehr steiler, wodurch die Länge der Kurve erheblich verkürzt ist. Es sind dies aber Dosen, die schliesslich zum Herzstillstand führen.

Die Wirkung dürfte zum grössten Teil auf Lähmung der Nervenendigungen beruhen, wenn auch nach Jukna dem Condurangin eine Wirkung auf den Nervenstamm und den Muskel zukommt.

Die Wirkung ist den Bitterstoffen als solchen eigen und lässt sich nicht als eine Erstickungserscheinung infolge eingetretenen Atmungsstillstandes deuten.

Wenn anderen Bitterstoffen diese die motorischen Nervenendigungen lähmende Wirkung ebenfalls zukommt, dürfte dies ein weiterer Beitrag für die Richtigkeit der Annahme sein, dass den Bitterstoffen gemeinsame biologische Wirkungen eigentümlich sind, die nicht von ihrem bitteren Geschmack abhängen, sondern in einer bestimmten Atomgruppierung ihre Ursachen haben dürften.

Zum Schlusse möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Prof. von Tappeiner, sowie Herrn Prof. Jodelbauer für die Überlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Immo, Georg, Christoph Wymer, geboren in München am 19. Januar 1888 als der Sohn des Ingenieurs der Lokalbaukommission München, Josef Wymer, bezog nach Absolvierung des Kgl. Realgymnasiums zu München die Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität München und oblag dort medizinischen und anthropologischen Studien. Nach Beendigung der medizinischen Studien durch das Staatsexamen war er zur Ableistung des praktischen Jahres an folgenden Münchener Universitäts-Instituten tätig: 5 Monate an der Kgl. Chirurgischen Poliklinik, 4 Monate an der Kgl. Kinderpoliklinik, 3 Monate an der Kgl. Medizin. Poliklinik.